Arbeiten aus dem Laboratorium für experim. Pharmakologie zu Straßburg

Untersuchungen über den Einfluß des Kokains auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine besondere Art von Muskelstarre nach Wundtetanus

Inaugural-Dissertation
der medizinischen Fakultät der
Kaiser Wilhelms-Universität-Straßburg
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Leo Weiler
Assistent der medizinischen Klinik Straßburg

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1916

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 80. Band, 2. Heft)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548024_0020

Arbeiten aus dem Laboratorium für experim. Pharmakologie zu Straßburg

Untersuchungen über den Einfluß des Kokains auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine besondere Art von Muskelstarre nach Wundtetanus

Inaugural-Dissertation
der medizinischen Fakultät der
Kaiser Wilhelms-Universität-Straßburg
zur Erlangung der Doktorwürde

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Leo Weiler
Assistent der medizinischen Klinik Straßburg

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1916

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 80. Band, 2. Heft)

Gedruckt mit der am 2. Juni 1916 erteilten Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Straßburg i. E.

Referent: Prof. Dr. Schmiedeberg
Koreferent: Prof. Dr. E. Meyer

Den Anlaß zu vorliegender Untersuchung gab ein in der medizinischen Klinik zu Straßburg beobachteter Fall von Tetanus. Der Fall wird mit den an ihm angestellten Untersuchungen noch in einer besonderen Veröffentlichung erörtert werden.

Hier sei nur erwähnt, daß sich bei einem Soldaten im Verlaufe eines allgemeinen Tetanus nach Wadenschuß eine Dauerverkürzung der Musculi recti abdominis entwickelte, die jetzt nach $1^1/_2$ Jahren noch unverändert vorhanden ist[1]). Dabei zeigt der Muskel keine Entartungsreaktion und antwortet auf elektrischen Reiz prompt mit Kontraktion. War schon durch die zeitliche Dauer die Möglichkeit einer aktiven, vom Zentralnervensystem oder lokal hervorgerufenen Muskelkontraktion als unwahrscheinlich zu bezeichnen, der negative Ausfall zweier hoch genug hinaufreichenden Lumbalanästhesien und von ausreichend großen intramuskulären Kurareinjektionen machten dies zur Gewißheit.

Eine von mir festgestellte Hyperästhesie der verkürzten Muskeln gab Veranlassung zu intramuskulären Kokain- und Novokaininjektionen, die in der Umgebung der Injektionsstelle den Muskel erschlafften.

1) Siehe Abbildung: Straßburger medizinische Zeitung 1915, Heft 4, S. 92. (Referat über den Vortrag von Prof. Erich Meyer in der kriegsärztlichen Gesellschaft.)

Vergleichende elektrische Untersuchungen an der erschlafften Stelle zeigten mir, daß die elektrische Erregbarkeit durch das Kokain nicht herabgesetzt worden war, indem der Muskel hernach auf denselben faradischen Reiz wie vor der Erschlaffung infolge der größeren Exkursionsbreite sogar mit einer stärkeren Kontraktion antwortete.

Daß dem Kokain eine die Erregbarkeit herabsetzende Wirkung fehlt, konnte ich außerdem durch Versuche am Frosch feststellen, die in der Weise ausgeführt wurden, daß bei zwei gleich großen Temporarien nach ausreichender Kurarisierung die Erregbarkeit der linkseitigen, nur durch Hautschnitt freigelegten, aber in situ belassenen Gastrocnemii geprüft wurde, dann dem einen Tier 10—15 mg Kokain subkutan beigebracht wurden und nach einer halben Stunde die Erregbarkeit der rechten Gastrocnemii beider Tiere festgestellt wurde.

Dabei ergab sich zwischen dem Muskel des kokainisierten und dem des unvergifteten Tieres keine Differenz in der Erregbarkeit.

Daß der anästhesierenden Wirkung des Kokains durch Beeinflussung des über das Rückenmark laufenden Reflexbogens eine erschlaffende Wirkung zukommen konnte, war dadurch auszuschließen, daß die Unterbrechung eben dieses Reflexbogens durch die Lumbalanästhesie und durch Kurarininjektionen keinen Erfolg ergeben hatten.

Aus allen diesen Tatsachen mußte geschlossen werden, daß in diesem Falle die Muskeln unabhängig von ihrer Kontraktilität durch eine eigenartige Veränderung ihres Elastizitätszustandes in einen Zustand dauernder Verkürzung versetzt worden sind. Wenn das Kokain eine Erschlaffung und Ausdehnung bewirkte, so mußte man annehmen, daß es die Elastizitätsverhältnisse im umgekehrten Sinne beeinflußt.

Bei der Verkürzung der Bauchmuskeln in diesem Falle würde es sich demnach um eine ähnliche Veränderung des Elastizitätszustandes handeln wie sie am Herzmuskel besonders von Rana temporaria durch die Stoffe der Digitalingruppe hervorgerufen wird und zum systolischen Herzstillstand führt[1]).

Wenn diese Voraussetzung zutreffend ist, so mußte das Kokain auf den Froschherzmuskel im entgegengesetzten Sinne wie die Stoffe der Digitalingruppe wirken.

Die vorliegende Untersuchung habe ich ausgeführt, um die vorstehenden Voraussetzungen zu prüfen. Zur Hervorrufung der Digitalinwirkung wurde das krystallisierte Gratus-Strophantin der Firma:

---

1) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl., 1913, S. 306—307.

»Chemische Fabrik Güstrow, Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann« benutzt.

Was die Einwirkung des Kokains auf das Froschherz anbelangt, so liegen in der Literatur darüber einige Angaben vor. So fand Nikolsky[1]) bei Gaben von 2 mg diastolischen Herzstillstand ohne Beeinflussung des Nervus vagus. Danini[2]) beobachtete nach subkutaner Applikation von 5—15 mg Verminderung der Zahl der Herzschläge. Anrep[3]) erwähnt, daß Gaben von 3 mg an aufwärts die Pulsfrequenz herabsetzten und die Herzkontraktionen schwächten, daß große und letale Gaben erst einige Stunden nach der Vergiftung diastolischen Herzstillstand bewirkten. Die Frage, auf welche Wirkung der beobachtete Herzstillstand zurückzuführen ist, ob es sich um eine echte Lähmung oder nur um Elastizitätsveränderung handelt, wurde von keinem dieser Untersucher berührt.

Die von mir angestellten Untersuchungen wurden mittels des Williamschen Froschherzapparates ausgeführt. Als Nährflüssigkeit diente mit 0,7%iger physiologischer Kochsalzlösung im Mengenverhältnis 2 : 1 verdünntes Rinderblut. Die Menge der Nährlösung betrug für alle Versuche 50 ccm. Der Druck blieb im Röhrensystem während eines jeden Versuchs, wenn nichts anderes angegeben ist, konstant.

Die Giftlösung wurde der Nährlösung erst zugesetzt, wenn das Herz sich am Apparat erholt hatte und die Pulserhebungen sich in ihrer Höhe und Frequenz gleich blieben.

Die Giftlösung wurde mit der Nährlösung sorgfältig gemischt. Die Versuche fielen in die Monate März bis Mai und wurden der typischen Digitalinwirkung halber an Temporarien ausgeführt.

Die Registrierung der Kurven erfolgte in üblicher Weise mittels eines Quecksilbermanometers.

Setzt man der Nährlösung 2,5 mg Kokain zu (0,25 ccm einer 1%igen Lösung von Cocain. hydrochlor.), so beobachtet man an dem am Williamschen Apparat angeschlossenen Herzen sofort nach Berührung mit der Giftlösung eine Gestaltveränderung, indem sowohl Vorhöfe wie Ventrikel sich während der Diastole sehr stark ausdehnen und sich viel praller mit Blut füllen. Je länger die Durch-

---

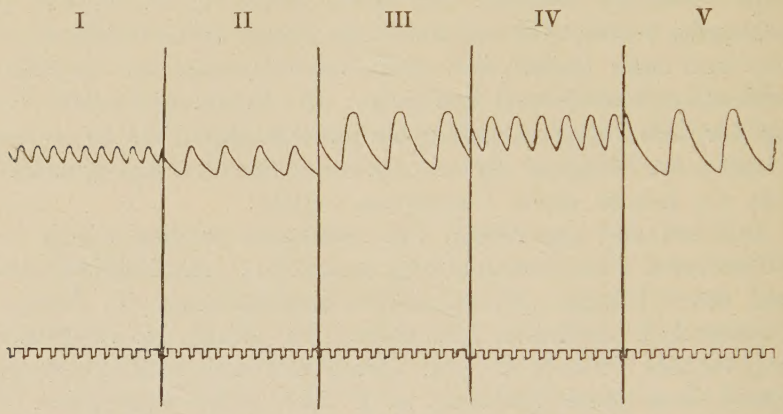
1) Nikolsky, Beiträge zur Kokainwirkung auf den Tierorganismus. St. Petersburg (russisch). Zitiert nach Anrep.

2) Danini, Über physiologische Wirkung und therapeutische Anwendung des Kokains. Charkow 1873 (russisch). Zitiert nach Anrep.

3) Anrep, Über die physiologische Wirkung des Kokains. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie Bd. XXI, 1879, S. 49.

strömung mit Kokainlösung dauert, desto ausgeprägter wird diese Veränderung, und während anfangs die Systole noch vollständig ist, wird auch diese allmählich unvollständig. Ist die Kokaindosis und die Durchströmungszeit groß genug, so kommt es schließlich zum Herzstillstand in extremster diastolischer Stellung.

Die nachstehende Kurve 1, Abschnitt II, veranschaulicht diese Veränderungen.



Kurve 1. Kurvenabschnitt I: Vor der Vergiftung. Kurvenabschnitt II: Sofort nach Zusatz von 2,5 mg Kokain. Kurvenabschnitt III: 7 Minuten nach dem ersten und 1 Minute nach dem zweiten Zusatz von je 0,015 mg Strophantin. Kurvenabschnitt IV: 7 Minuten nach dem zweiten Strophantinzusatz. Kurvenabschnitt V: 1 Minute nach erneutem Zusatz von 2,5 mg Kokain.

Die oben geschilderten Veränderungen am Herzen machen sich an den Kurven bemerkbar in einer größeren Annäherung der Punkte stärkster diastolischer Ausdehnung an die Abszisse als Ausdruck einer durch verstärkte Diastole bewirkten Blutdrucksenkung, während die systolischen Erhebungen die gleiche Höhe beibehalten, solange die Systole noch eine vollständige ist. Beginnt die Systole schwächer zu werden, so wird die Druckdifferenz zwischen Systole und Diastole immer geringer, die Pulserhebungen entfernen sich immer weniger von ihrer Basis.

Damit verbunden ist eine wesentliche Verlangsamung der Herzschlagfolge.

Solange die Systole noch nicht abgeschwächt ist, ist das Schlagvolumen infolge der größeren Herzkapazität bedeutend vergrößert.

Alle diese Veränderungen werden durch Atropin in keiner Weise verändert, sind also von den nervösen Hemmungsvorrichtungen unabhängig.

Bekanntlich rufen auch die Stoffe der Digitalingruppe bei Durchströmung des Herzens zunächst eine Vergrößerung des Pulsvolumens und eine Verlangsamung der Schlagfolge hervor, die ebenfalls durch Atropin unbeeinflußt bleibt. Appliziert man die Stoffe auf die Herzaußenseite, so kommt es sogar zum diastolischen Herzstillstand. Wir haben es also beim Kokain mit demselben Wirkungseffekt zu tun. Während aber das Digitalinherz bei Einwirkung des Giftes auf die Herzinnenfläche nach der anfänglichen diastolischen Erweiterung sehr bald in systolischen Stillstand übergeht, verstärkt sich die diastolische Stellung beim Kokainherz bei derselben Applikationsweise immer mehr bis zum schließlichen dauernden Stillstand in Diastole.

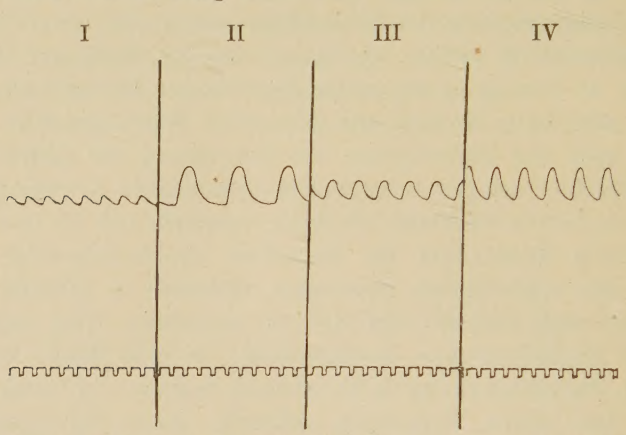
Würde man nun ein mit Kokain vergiftetes Herz mit einem Stoffe der Digitalingruppe durchströmen, so muß dann, wenn die systolische Digitalinwirkung zu überwiegen beginnt, ein Antagonismus zwischen den beiden Wirkungen auftreten, indem der systolischen Wirkung des Digitalins die diastolische des Kokains entgegen wirkt. Es muß möglich sein, durch Wahl von entsprechenden Dosen die beiden Antagonisten so im Gleichgewicht zu halten, daß weder systolischer noch diastolischer Stillstand auftritt, vielmehr das Herz weiterschlägt.

Daß dies in der Tat der Fall ist, kann aus der Kurve 1 wiederum ersehen werden. Man kann aus Abschnitt III erkennen, daß bei Zusatz von Gratus-Strophantin die Kurvenzacken nach oben stark zunehmen, so daß die Höhe der Pulserhebungen insgesamt bedeutend gesteigert ist. Allmählich überwiegt die systolische Wirkung des Strophantins: die Punkte größter diastolischer Ausdehnung entfernen sich immer mehr von der Abszisse und die Pulserhebungen nehmen an Höhe immer mehr ab (siehe Abschnitt IV der Kurve 1). Damit ist bewiesen, daß das Strophantin der Kokainwirkung entgegen wirkt. Verfolgt man nun die Kurve weiter, so erkennt man, daß auch das Umgekehrte eintritt, nähmlich daß bei dem Herzen, in dem bereits die systolische Wirkung des Strophantins so stark überwiegt, daß systolischer Stillstand droht, durch erneuten Kokainzusatz nicht bloß der Stillstand verhindert wird, sondern wieder große volle Pulsationen auftreten (siehe Kurvenabschnitt V).

So läßt sich an ein und demselben Herzen zunächst die Kokainwirkung zeigen, dann die Beeinflussung der Kokaindiastole durch Strophantin und schließlich die Aufhebung der Strophantinwirkung durch Kokain.

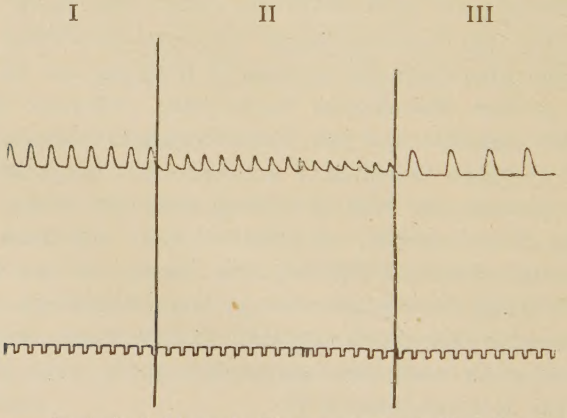
Unter Umständen läßt sich dies Experiment noch fortführen, indem man nochmals die Strophantinsystole überwiegen lassen kann und sie noch einmal durch Kokainzusatz zum Verschwinden bringt.

In gleicher Weise wie Kurve 1 zeigt auch Kurve 2 die eben beschriebenen Veränderungen.



Kurve 2. Kurvenabschnitt I: Vor der Vergiftung. Kurvenabschnitt II: 3 Minuten nach Zusatz von 2,5 mg Kokain. Kurvenabschnitt III: 9 Minuten nach dem ersten und 2 Minuten nach dem zweiten Zusatz von je 0,02 mg Strophantin. Kurvenabschnitt IV: 3 Minuten nach erneutem Zusatz von 2 mg Kokain.

Kurve 3 veranschaulicht in deutlicher Weise die Aufhebung des drohenden Strophantinstillstandes durch Kokain.



Kurve 3. Kurvenabschnitt I: Normal. Kurvenabschnitt II: 6 Minuten nach Zusatz von 0,025 mg Strophantin. Kurvenabschnitt III: $^1/_2$ Minute nach Zusatz von 2,5 mg Kokain.

So wenig aber, wie Prof. Schmiedeberg[1]) zeigte, das durch Digitalinwirkung in systolischem Stillstand befindliche Herz als ge-

1) Schmiedeberg, Über die Digitalinwirkung am Herzmuskel des Frosches. Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Festgabe für Karl Ludwig 1874, S. 222.

lähmt angesehen werden darf, ebenso wenig kann das durch Kokain in diastolischen Stillstand gelangte als gelähmt betrachtet werden. Denn es gelingt, an einem solchen stillstehenden Herzen durch Berührung mit einem spitzen Gegenstand prompt eine Kontraktion auszulösen. Ferner kann man, ebenso wie man ein bei niederem Flüssigkeitsdruck systolisch stillstehendes Herz durch Erhöhung des Druckes wieder zum Schlagen bringen kann, auch ein bei hohem Flüssigkeitsdruck in diastolischem Stillstand befindliches Herz durch Erniedrigung der Flüssigkeitssäule wieder zum Schlagen bringen.

Während beim Digitalinherz die Pulserhebungen um so größer werden, je höher die überstehende Flüssigkeitssäule ist, verhält es sich beim Kokainherz gerade umgekehrt, die Pulserhebungen werden um so größer, je niedriger die überstehende Flüssigkeitssäule ist (siehe Kurve 4).

Den Umstand, daß durch Veränderung der Höhe der überstehenden Flüssigkeitsschicht sowohl das systolisch stillstehende Digitalinherz wie auch das diastolisch stillstehende Kokainherz zu erneutem Schlagen veranlaßt werden, kann man dazu benutzen, um das Herz, das durch das eine Gift in völligen Stillstand versetzt wurde, wieder mit dem antagonistisch wirkenden Gifte zu durchströmen und so die Frage zu entscheiden, ob der Antagonismus der beiden Gruppen so weit geht, daß man nicht nur, wie die bisherigen Versuche zeigen, ein infolge des einen Giftes schlecht schlagendes Herz zu starken Pulsationen veranlassen kann, sondern daß man sogar ein bei einem bestimmten Druck stillstehendes Herz durch Durchströmung mit dem Antagonisten veranlassen kann, bei dem gleichen Druck zu pulsieren.

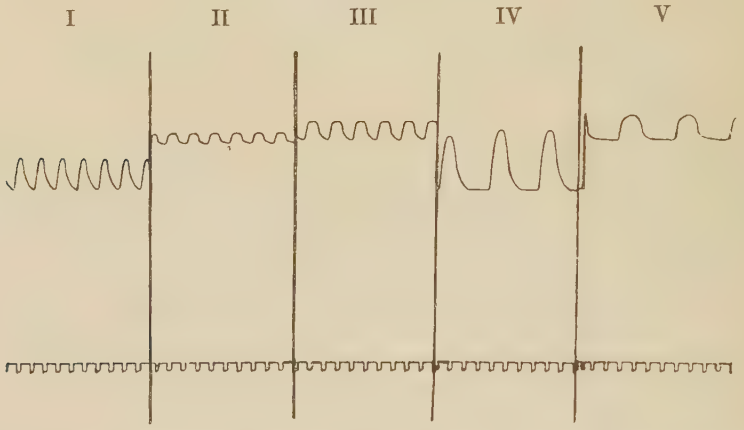
Wenn ein durch Digitalin in systolischen Stillstand gelangtes Herz dadurch zu erneuter Kontraktion veranlaßt wurde, daß man am Williamschen Apparat das die Blutlösung enthaltene Gefäß in die Höhe hob und damit den Innendruck steigerte, so kehrte nach Aufhören dieses Druckes — also wenn man das Gefäß an die alte Stelle zurückschiebt — das Herz in den systolischen Stillstand zurück.

Setzt man aber, während das Herz bei hohem Druck pulsiert, geeignete Gaben Kokain zu, so durchströmt jetzt auch das Kokain das Herz, und erniedrigt man nach einiger Zeit den Druck, so schlägt jetzt das Herz weiter.

Bringt man andererseits ein Herz, das durch Kokain in diastolischen Stillstand versetzt wurde, durch Erniedrigung des Innendruckes zum Schlagen und stellt den alten hohen Druck wieder her, so bleibt das Herz wiederum stillstehen. Setzt man aber dem bei erniedrigtem Druck schlagenden Herzen geeignete Mengen Strophantin zu, so

treten auch bei Herstellung des alten hohen Drucks wieder Pulsationen auf.

In der nachfolgenden Kurve 4 soll zunächst das Kleinerwerden der Pulserhebungen des kokainisierten Herzens bei Steigerung des Innendruckes demonstriert werden (Abschnitt I und II dieser Kurve). Ferner soll durch Abschnitt III und V gezeigt werden, wie Strophantin die bei hohem Druck klein gewordenen Pulserhebungen des Kokainherzens bedeutend vergrößert. Kurvenabschnitt IV veranschaulicht die gewaltigen Pulserhebungen, die unter dem kombinierten Einfluß von Kokain und Strophantin entstehen.



Kurve 4. Kurvenabschnitt I: 20 Minuten nach Zusatz von 2,5 mg Kokain; Flüssigkeitsdruck von 20 cm Höhe. Kurvenabschnitt II: Unmittelbar nach Kurvenabschnitt I und nach Erhöhung des Flüssigkeitsdruckes auf 45 cm. Kurvenabschnitt III: 3 Minuten nach Zusatz von 0,01 mg Strophantin; Flüssigkeitsdruck von 45 cm Höhe. Kurvenabschnitt IV: 1 Minute nach erneutem Strophantinzusatz von 0,01 mg; Flüssigkeitsdruck von 20 cm Höhe. Kurvenabschnitt V: 2 Minuten nach der letzten Strophantingabe bei Flüssigkeitsdruck von 45 cm Höhe.

Es sei noch bemerkt, daß die geschilderten Kokainwirkungen auf das Herz von Temporarien in gleicher Weise auch durch Novokain hervorgerufen werden konnten. Sie sind übrigens, wie Versuche zeigten, auch an den Herzen von Ranae esculentae festzustellen.

Zusammenfassung.

Fassen wir das Resultat aller dieser Untersuchungen zusammen, so bestätigt sich die im Anfang der Arbeit geäußerte Vermutung, daß das Kokain auf den Elastizitätszustand des Froschherzmuskels im entgegengesetzten Sinne wirkt wie die Stoffe der Digitalingruppe.

Letztere bewirken schließlich systolischen, erstere diastolischen Herzstillstand. Kokain vermag den systolischen Digitalinstillstand ebenso sicher zu verhindern wie die Digitalinwirkung den diastolischen Kokainstillstand.

Die Tatsache, daß das Kokain eine solche Fähigkeit besitzt, ohne daß es die Erregbarkeit und Kontraktilität wesentlich beeinflußt, gibt uns die Möglichkeit, seine Wirksamkeit in dem beschriebenen klinischen Fall zu erklären, in dem es eine Aufhebung der Muskelstarre herbeiführte, ohne die Erregbarkeit und Kontraktilität der erschlafften Teile herabzusetzen.

Sie berechtigt uns weiter dazu, jene posttetanische Muskelstarre als eine dem Digitalinstillstand des Froschherzens ähnliche Elastizitätsveränderung aufzufassen, indem beide durch ein den Elastizitätszustand in entgegengesetztem Sinne veränderndes Gift beseitigt werden konnten. Die Frage, inwieweit auch die beim Tetanus auftretende Lokalkontraktur, ferner der Trismus und Opisthotonus als ähnliche Veränderungen aufgefaßt werden können, muß einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit: »Untersuchungen über den Einfluß des Kokains auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine besondere Art von Muskelstarre nach Wundtetanus«, Leo Weiler, wurde in Illingen (Rheinprovinz) am 5. September 1890 als Sohn des Kaufmanns Max Weiler geboren. Er besuchte das humanistische Gymnasium in Landau (Rheinpfalz), woselbst er im Sommer 1908 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst des gleichen Jahres ließ er sich in Straßburg als Mediziner immatrikulieren und blieb daselbst bis nach der ärztlichen Vorprüfung, die er im Frühjahr 1911 bestand. Seine Lehrer während dieser Zeit waren die Herren Professoren: Schwalbe, Hofmeister, Weidenreich, Braun und Goette.

Im Sommersemester 1911 hörte er in Göttingen die Vorlesungen der Herren Professoren: Braun, Hirsch und Kaufmann, im Wintersemester 1911/12 in Berlin die der Professoren: Orth, Kraus, Bumm, Franz und Hildebrand.

Im Sommer 1912 bezog er wieder die Universität Straßburg, wo er den Rest seiner Studienzeit verbrachte und Ende des Jahres 1913 sein Staatsexamen bestand. Seine Lehrer daselbst waren die Herren Professoren: Czerny, Fehling, Gulecke, Madelung, Meyer, Salge, Schmiedeberg, Uhlenhuth, Wenckebach, Wolff und Wollenberg.

In der ersten Hälfte des Jahres 1914 arbeitete er als Medizinalpraktikant an der medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Straßburg unter der Leitung des Herrn Prof. E. Meyer, dann arbeitete er 2 Monate an der von Herrn Prof. Finkelstein geleiteten Säuglingsstation des städtischen Waisenhauses der Stadt Berlin, bis er am 1. September 1914 an das Etappenlazarett Bischweiler abberufen wurde, woselbst er bis zum 1. Mai 1915 tätig war. Seitdem ist er als Assistent an der medizinischen Klinik tätig. Seine Approbation erhielt er am 24. September 1914 ausgehändigt.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.